

<sup>1</sup>Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej, Instytut Kardiologii w Warszawie<sup>2</sup>Klinika Kardiologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

# Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym

## Część IV. Wpływ leczenia hipotensyjnego na zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym

### Heart Rate Variability in Essential Hypertension

### Part IV. The Influence of the Antihypertensive Treatment on Heart Rate Variability in Hypertension

#### Summary

Essential hypertension exerts disturbing effect on heart rate variability components, representing alterations in autonomic nervous system activity. Several classes of antihypertensive drugs, among their hypotensive effect, also influence heart rate variability. Short-acting dihydropyridine calcium antagonists lead to increase of the low-to-high frequency index, which causes stimulation of the sympathetic nervous system, but their slow-release formulations, as well as newer classes of dihydropyridines, do not induce sympathetic activation or even have beneficial effects on parameters of heart rate variability. Improvement of heart rate variability indices after angiotensin-converting enzyme inhibitors mainly depends on their beneficial effect leading to the regression of structural changes, such as left ventricular hypertrophy and vascular smooth muscle growth. Moreover, they correct diurnal profile of heart rate variability components and improve reactivity of the autonomic nervous system on orthostatic stimuli. Beta-adrenergic receptors blocking agents improve parasympathetic activity, as reflected by the increase in high-frequency component and decrease of low-frequency component. Thus, varying influence of antihypertensive agents on heart rate variability should be considered when antihypertensive treatment is being chosen.

**key words:** heart rate variability, hypertension, antihypertensive treatment

*Arterial Hypertension 2003, vol. 7, no 1, pages 51–57.*

Analiza czasowa i częstotliwościowa (określana również jako widmowa lub spektralna) zmienności rytmu serca (HRV, *heart rate variability*) należą do uznanych metod oceny aktywności układu autonomicznego w zakresie kontroli czynności układu sercowo-naczyniowego. Analiza częstotliwościowa umożliwia identyfikację poszczególnych częstotliwości składowych mocy widma zmienności rytmu serca, co z kolei pozwala na identyfikację i ilościową ocenę wpływu układu współczulnego oraz przywspółczulnego na serce. Oscylacje o wysokiej częstotliwości (HF, *high frequency*) uznawane są za wskaźnik aktywności układu parasympatycznego. Składowa o niskiej częstotliwości (LF, *low frequency*) w warunkach spoczynku zależy od połączonego wpływu układu współczulnego i przywspółczulnego, zaś podczas stymulacji współczulnej (np. pod wpływem pionizacji ciała, wysiłku fizycznego, napięcia psychoemocjonalnego) staje się głównie wykładnikiem aktywności sympatycznej. Wzajemne relacje składowych LF i HF (wskaźnik LF/HF) odzwierciedlają równowagę współczulno-przywspółczulną. Komponentów fizjologicznych składowej o bardzo niskiej częstotliwości (VLF, *very low frequency*) jeszcze dostatecznie nie poznano [1–3].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Ryszard Piotrowicz  
Klinika i Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej  
Instytut Kardiologii  
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa  
tel./faks: (022) 815-28-47



Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1428-5851

Podstawowym celem leczenia hipotensyjnego jest prewencja powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu i niewydolność nerek. Badania kliniczne wykazały zmniejszenie zmienności rytmu serca u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca oraz zaburzeniami rytmu serca pochodzenia komorowego [4, 5]. Obniżenie wskaźników zmienności rytmu serca jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu chorych po zawale serca [6]. Podobnie, również nadciśnienie tętnicze niekorzystnie wpływa na parametry zmienności rytmu serca [7, 8]. Pojawia się więc pytanie, w jaki sposób leki przeciwnadciśnieniowe zmieniają częstość akcji serca i zmienność rytmu serca.

Pierwsze doniesienia na temat wpływu leków hipotensyjnych na zmienność rytmu serca, ocenianą jako odchylenie standardowe poszczególnych pomiarów czynności serca, pojawiły się w latach 80. i dotyczyły  $\beta$ -blokerów — autorzy z ośrodka w Mediolanie, po 10 dniach stosowania nadololu w grupie 7 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, obserwowali zmniejszenie całkowitej zmienności rytmu serca [9]. Rozwój technik analizy zmienności rytmu serca umożliwił w kolejnych latach bardziej dokładne obserwacje tego zagadnienia.

Trudno porównać dotychczas opublikowane doniesienia o wpływie leków hipotensyjnych na HRV u chorych z nadciśnieniem tętniczym: najczęściej dotyczą one małych grup badanych, z różnym stopniem zaawansowania nadciśnienia tętniczego. Jedynie nieliczne obserwacje dotyczą pacjentów nieleczonych wcześniej farmakologicznie. Preparaty zwykle stosuje się w monoterapii, a grupę kontrolną najczęściej stanowią osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, wyjątkowo rzadkie są grupy otrzymujące placebo. Ponadto, w wielu pracach wykorzystuje się w analizie częstotliwościowej odmienne zakresy mocy widma dla poszczególnych składowych niż zalecane w Standardach *European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology* [1].

Większość publikacji podejmujących temat wpływu leków hipotensyjnych na zmienność rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dotyczy blokerów kanałów wapniowych i/lub inhibitorów konwertazy angiotensyny.

### **Wpływ blokerów kanałów wapniowych na parametry zmienności rytmu serca**

Wielu badaczy podjęło próbę oceny wpływu różnych preparatów z grupy leków blokujących kanały wapniowe na parametry zmienności rytmu serca

w nadciśnieniu tętniczym. Hamada i wsp. [10] porównali wpływ amlodipiny, krótkodziałającej nifedipiny oraz nifedipiny o powolnym uwalnianiu na zmienność rytmu serca w krótkim (1 dzień) i dłuższym (po 4 tygodniach leczenia) okresie obserwacji. We wszystkich grupach obserwowano istotne statystycznie, zbliżone pod względem wartości obniżenie ciśnienia tętniczego. Stosowanie krótkodziałającej nifedipiny powodowało istotny wzrost wskaźnika LF/HF, natomiast podawanie nifedipiny o powolnym uwalnianiu — jedynie taką tendencję. Amlodipina powodowała obniżenie tego wskaźnika, zarówno w 1 dniu leczenia jak i po 4 tygodniach obserwacji [10]. Leczenie tym preparatem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nie powoduje więc zwiększenia aktywności układu współczulnego w dłuższej czasie obserwacji, co sugeruje, że długotrwałe stosowanie tego leku w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym może korzystnie wpływać na równowagę współczulno-przywspółczulną. Stosowanie nifedipiny o powolnym uwalnianiu powoduje natomiast mniejszą odruchową aktywację układu sympatycznego niż stosowanie jej krótkodziałającej postaci. Podobne wyniki otrzymano w badaniu porównującym wpływ dwóch blokerów kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropirydinowych, tj. amlodipiny oraz nifedipiny retard, na parametry HRV w czasie 24-godzinnej obserwacji 20 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [11]. Każdy z nich przechodził trzy okresy leczenia: fazę przyjmowania placebo, monoterapię amlodipiną oraz monoterapię z wykorzystaniem nifedipiny retard, przy czym kolejność stosowania poszczególnych preparatów ustalano metodą losową. Zarówno amlodipina, jak i nifedipina o powolnym uwalnianiu w jednakowym stopniu obniżały ciśnienie tętnicze. Amlodipina nie powodowała zmiany częstości akcji serca w obserwacji 24-godzinnej, podczas gdy stosowanie nifedipiny retard prowadziło do nieznacznego podwyższenia wartości tego parametru. Podczas leczenia nifedipiną o powolnym uwalnianiu stwierdzono obniżenie składowej o wysokiej częstotliwości (HF) i wzrost wartości wskaźnika LF/HF. Stosowanie nifedipiny retard prowadziło więc do obniżenia aktywności nerwu błędnego, podwyższenia aktywności układu współczulnego, z odruchową tachykardią. Amlodipina nie wykazywała wpływu na parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca. Nie wpływała również na aktywność autonomicznego układu nerwowego [11].

Wpływ blokerów kanałów wapniowych na HRV u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oceniano również w badaniu VAMPHYRE (*The effects of Verapamil and Amlodipine on autonomic function in Patients with Hypertension at Rest and during Exercise — study*) [12]. Pacjenci (n = 145) z ciśnieniem roz-

kurczowym w przedziale wartości 95–110 mm Hg otrzymywali placebo, preparat werapamilu o stałym uwalnianiu (240 mg) lub amlodipinę (5 mg) w okresach 4-tygodniowych. Kolejność stosowania preparatów ustalano metodą losową. W badanej grupie stwierdzono wyższe wartości wskaźnika LF/HF w czasie stosowania amlodipiny, w porównaniu z werapamilem. Oba leki nie powodowały zmian w całkowitej zmienności rytmu serca [12]. Obserwacje te pozwalają stwierdzić, że amlodipina przesuwa równowagę współczulno-przywspółczulną w kierunku zwiększonej aktywności układu sympatycznego, podczas gdy stosowanie werapamilu prowadzi do zwiększenia aktywności nerwu błędnego. Werapamil stosowany u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może więc mieć dodatkowy korzystny wpływ na autonomiczny układ nerwowy, wykraczający poza działanie obniżające ciśnienie tętnicze. Również Siché i wsp. [13] poddali ocenie parametry analizy częstotliwościowej HRV u pacjentów otrzymujących amlodipinę przez 60 dni. Chorych z łagodną lub umiarkowaną postacią nadciśnienia tętniczego przydzielono metodą randomizacji do grupy aktywnego leczenia (amlodipina, 5 mg/d) lub przyjmujących placebo. Jednocześnie oceniano zmiany gęstości  $\beta$ -receptorów na limfocytach krążących we krwi oraz stężenie katecholamin w surowicy krwi. Stosowanie amlodipiny prowadziło do obniżenia wartości składowej o niskiej częstotliwości (LF) oraz podwyższenia składowej o bardzo niskiej częstotliwości (VLF) [13]. Nie stwierdzono jednak zmian w gęstości  $\beta$ -receptorów lub stężeniu katecholamin. Obniżenie wartości składowej LF mogłoby wskazywać na redukcję aktywności sympatycznej, głównie w zakresie kontroli częstości akcji serca. Z kolei Lucini i wsp. [14] nie stwierdzili wpływu leczenia lacidipiną na wartości HRV w spoczynku oraz podczas umiarkowanego wysiłku fizycznego u pacjentów z umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

### **Wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na parametry zmienności rytmu serca**

Kolejną klasą leków przeciwnadciśnienowych są inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Ich wpływ na parametry analizy częstotliwościowej HRV wynika prawdopodobnie głównie z ich normalizującego oddziaływania na zmiany narządowe związane z przerostem mięśnia lewej komory i/lub mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych. We wcześniejszym zestawieniu badań dotyczących zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym omówiono wpływ przerostu lewej komory w przebiegu nadciśnienia na wskaźniki HRV [7]. Petretta

i wsp. [15] oceniali wartości HRV w rejestracji 24-godzinnej u 30 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przerostem lewej komory serca. Stosowanie lisinoprylu doprowadziło do obniżenia wskaźnika masy lewej komory w całej grupie, a u 12 chorych doszło do normalizacji tego wskaźnika po roku leczenia. Jednak w analizie zmienności rytmu serca po roku leczenia podwyższeniu uległa jedynie wartość składowej HF w okresie nocnym. Ponadto, w podgrupie z całkowitą normalizacją wskaźnika masy lewej komory stwierdzono również podwyższenie wartości tej składowej w okresie dziennym, a w okresie nocnym — podwyższenie zmienności całkowitej oraz składowej VLF. Poprawa parametrów w zakresie wysokiej częstotliwości utrzymywała się po miesiącu od przerywania leczenia. Natomiast w podgrupie bez normalizacji wskaźnika masy lewej komory, pomimo prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, wskaźniki zmienności rytmu serca po roku leczenia były nieznacznie niższe i uległy dalszemu obniżeniu po 30 dniach od odstawienia leku [15]. Autorzy sugerują, że jedynie leczenie prowadzące do całkowitej normalizacji wskaźnika masy lewej komory poprawia zaburzoną równowagę współczulno-przywspółczulną w nadciśnieniu tętniczym.

W kontekście obserwacji wskazujących na pozytywną korelację wrażliwości baroreceptorów ze wskaźnikami zmienności rytmu serca zależnymi od aktywności nerwu błędnego, w okresie zarówno dnia, jak i nocy, można przypuszczać, że regresja przerostu lewej komory i regresja przerostu mięśniówki naczyń prowadzą do wzrostu podatności naczyń krwionośnych, co zwiększa wrażliwość baroreceptorów na bodźce mechaniczne i poprawia autonomiczną kontrolę układu sercowo-naczyniowego [15]. W częściowej zgodzie z tą hipotezą pozostaje obserwacja autorów japońskich [16], którzy oceniali parametry HRV u 37 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wyjściowo oraz po 20 tygodniach leczenia inhibitorem ACE (derapril) lub blokerem kanałów wapniowych (manidipina), dokonując również pomiarów wskaźnika masy lewej komory oraz rozszerzalności tętnicy szyjnej wspólnej. Wyjściowo, w analizie wieloczynnikowej wykazano pozytywną korelację HRV z rozszerzalnością tętnicy szyjnej wspólnej, natomiast nie stwierdzono korelacji ze wskaźnikiem masy lewej komory. Po 20 tygodniach leczenia farmakologicznego z porównywalnym efektem hipotensyjnym stwierdzono, że jedynie derapril prowadził do poprawy parametrów HRV (podwyższając zarówno wartość składowej LF, jak i HF), jak również poprawiał rozszerzalność tętnicy szyjnej [16]. Dane te wskazują, że poprawa podatności dużych naczyń tętniczych, obserwowana podczas długotrwałego leczenia inhibitorem ACE, może przyczyniać się do osłabienia zaburzeń równowagi współczulno-przywspółczulnej typowych dla nadciśnienia tętniczego.

Publikowane badania dostarczają jednak również odmiennych obserwacji. Manolis i wsp. [17], oceniając wpływ isradipiny, spiraprilu lub leczenia skojarzonego tymi preparatami na regresję przerostu lewej komory u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, badali również zmiany w wartościach parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej HRV. Oba preparaty stosowane w monoterapii, jak również ich skojarzenie, w jednakowym stopniu prowadziły do obniżenia wskaźnika masy lewej komory. Po 6 miesiącach leczenia parametry HRV nie uległy istotnym zmianom w żadnej z grup, nie stwierdzono też różnic między grupami [17]. Stosowanie cilazaprilu przez 4 tygodnie u chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym także nie miało wpływu na składowe zmienności rytmu serca w spoczynku oraz w pozycji stojącej [18]. Podobnie dowiedziono, że pacjenci leczeni trandolapilem, którzy wykazali dobrą reakcję hipotensyjną, wyjściowo charakteryzowali się niższymi wskaźnikami aktywności układu parasympatycznego oraz wyższym wskaźnikiem LF/HF, ale leczenie nie powodowało zmian w wartościach składowych zmienności rytmu serca [19]. W obu omówionych badaniach okres obserwacji był krótki [18, 19], chociaż również Veerman i wsp. [20] nie obserwowali zmian w składowych HRV u 24 pacjentów otrzymujących spirapril przez 8 tygodni. Guasti i wsp. [21], oceniając wpływ leczenia inhibitorem ACE (enalapilem) lub antagonistą receptora angiotensyny II typu 1 (losartanem) w randomizowanym badaniu u 19 pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym, nie stwierdzili wpływu tych leków na częstość akcji serca oraz parametry analizy częstotliwościowej HRV. Interakcje między endogenną angiotensyną II i czynnością układu autonomicznego są bardziej zaakcentowane, kiedy dochodzi zarówno do silnej stymulacji układu renina-angiotensyna-aldosteron, jak i do aktywacji adrenergicznego układu nerwowego, co wykazały badania prowadzone wśród chorych z niewydolnością serca [22–24].

### **Stosowanie leków $\beta$ -adrenolitycznych a wartości zmienności rytmu serca**

Wpływ normalizującego działania  $\beta$ -blokerów na parametry zmienności rytmu serca przebadano dokładnie w grupie pacjentów po zawale serca [25–28]. Doniesienia dotyczące wpływu  $\beta$ -blokerów na HRV w nadciśnieniu tętniczym są mniej liczne. Vesalainen i wsp. [29] oceniali wyniki 4-tygodniowej monoterapii metoprololem lub ramipilem u 12 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwszego lub drugiego stopnia, wcześniej nieotrzymujących leczenia

przeciwnadciśnieniowego. W metodyce badania zastosowano ocenę wskaźników HRV w warunkach spoczynku w pozycji leżącej oraz w trakcie testu pionizacyjnego. Oba leki istotnie i w podobnym stopniu obniżały ciśnienie tętnicze, jednak różniły się wpływem na częstość akcji serca i parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca. Metoprolol znacząco wydłużał średni odstęp RR zarówno w pozycji leżącej, jak i podczas testu pionizacyjnego, oraz zwiększał całkowitą zmienność rytmu serca, a także podwyższał wartość składowej HF w warunkach spoczynku w pozycji leżącej. W grupie leczonej ramipilem nie obserwowano zmian tych wskaźników pod wpływem leczenia. Stwierdzone pod wpływem metoprololu obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w trakcie 24-godzinnej obserwacji wykazywało korelację z wydłużeniem odstępu RR w pozycji leżącej i w czasie pionizacji, a także z podwyższeniem wartości składowej HF w pozycji leżącej [29]. W spoczynku, w pozycji leżącej częstość akcji serca pozostaje pod silnym wpływem aktywności układu parasympatycznego, natomiast przyspieszenie częstości akcji serca pod wpływem pionizacji ciała i/lub wysiłku fizycznego zależy zarówno od wzmożonej aktywności współczulnej, jak i od zmniejszenia aktywności nerwu błędnego [30]. Prawdopodobnie zatem obserwowane pod wpływem metoprololu obniżenie aktywności układu parasympatycznego jest etapem pośrednim na drodze do obniżenia częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego. Brak wpływu leczenia na wartości HF w trakcie pionizacji może wynikać z faktu, że pionizacja *per se* prowadzi do obniżenia aktywności nerwu błędnego. Podobnie w grupie 13 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym otrzymujących atenolol (100 mg/d.) obserwowano, poza obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz częstości akcji serca, podwyższenie składowej HF, jak również obniżenie składowej LF [31].

### **Leki przeciwnadciśnieniowe a profil dobowy zmienności rytmu serca**

Kilku badaczy podjęło zagadnienie wpływu leczenia hipotensyjnego na profil dobowy składowych HRV [32, 33]. Obserwacja wpływu długotrwałego (6 miesięcy) leczenia nifedipiną lub enalapilem na dobowe zmiany wartości składowych analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca dotyczyła kilkuosobowych grup chorych; wyniki porównano względem grupy kontrolnej. Wyjściowo, zgodnie z publikowanymi doniesieniami z innych ośrodków [7], u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono brak fizjologicznego obniżenia wartości wskaźnika LF/HF

(czyli wykładnika interakcji współczulno-przywspółczulnej) w okresie nocnym, który z kolei zaznaczał się u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym, zarówno oceniając wpływ leczenia hipotensyjnego (w obu leczonych grupach łącznie), jak i analizując osobno przypadki pacjentów leczonych enalaprilem lub nifedipiną, stwierdzono istotne obniżenie wartości wskaźnika LF/HF w okresie nocnym pod wpływem leczenia. Wartość tego wskaźnika w ciągu dnia nieznacznie podwyższyła się u pacjentów otrzymujących nifedipinę, natomiast uległa istotnemu obniżeniu w grupie chorych stosujących enalapril. W konsekwencji, stosowanie każdego z dwóch poddanych ocenie leków hipotensyjnych prowadziło do przywrócenia prawidłowego profilu dobowego równowagi współczulno-przywspółczulnej, zaburzonego w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Ponadto, pod wpływem leczenia enalaprilem, wartość składowej HF, wyrażona w jednostkach względnych — jako odsetek całkowitej HRV — znacząco obniżyła się w okresie nocnym. Co istotne, zarówno ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, jak i wartość wskaźnika masy lewej komory uległy istotnemu obniżeniu w obu leczonych grupach, nie obserwowano zaś wpływu leczenia na częstość akcji serca. Nie wykazano jednak istotnej statystycznie korelacji między obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego i/lub wskaźnika masy lewej komory a zmianą w wartościach składowych analizy spektralnej zmienności rytmu serca [32]. Z kolei Kołasińska-Kloch i wsp. [33], porównując wartości parametrów analizy częstotliwościowej HRV w obserwacji 24-godzinnej u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, otrzymujących od co najmniej roku enalapril oraz w grupie kontrolnej, stwierdzili, że pomimo systematycznego leczenia, pacjentów z nadciśnieniem tętniczym nadal charakteryzował nieprawidłowy profil dobowy wartości składowych zmienności rytmu serca.

Leki hipotensyjne wpływają również na reaktywność autonomicznego układu nerwowego. Oceniając odpowiedź wskaźników HRV na bodziec pionizacyjny po 3 miesiącach leczenia, stwierdzono obniżenie reakcji układu współczulnego na pionizację (mniejszy wzrost LF i wskaźnika LF/HF) u osób otrzymujących nifedipinę, natomiast poprawę reaktywności w zakresie nerwu błędnego — w grupie leczonej enalaprilem [34].

## Badania wielolekowe

Tylko jedna grupa badaczy podjęła się próby oceny wpływu czterech leków hipotensyjnych:  $\beta$ -blokera (atenolol w dawce 50 mg), blokera kanałów wapniowych

(isradipina o powolnym uwalnianiu — 2,5 mg), inhibitora ACE (spirapril — 6 mg) oraz diuretyku (hydrochlorotiazyd — 25 mg) na parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca w grupie tych samych 15 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i zespołem bezdechu sennego [35]. Chorzy otrzymywali każdy z leków w monoterapii, raz dziennie, przez 8 tygodni, z 2–3-tygodniowym okresem przerwy między stosowaniem kolejnych preparatów. Zmienność rytmu serca oceniano w warunkach spoczynku oraz stymulacji układu współczulnego — między innymi testu pionizacyjnego. Badane leki w jednakowym stopniu obniżały ciśnienie tętnicze, a atenolol powodował obniżenie częstości akcji serca. Istotny wpływ na parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca wykazywał jedynie atenolol — obniżając zależną od układu zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego składową LF oraz obniżając całkowitą HRV w analizie reakcji ortostatycznej. Obserwowano również zmiany wskaźnika LF/HF pod wpływem atenololu i spiraprilu (obniżenie wartości wskaźnika LF/HF) oraz isradipiny o powolnym uwalnianiu (podwyższenie wartości wskaźnika LF/HF) [35].

Ylitalo i wsp. [36] natomiast podjęli próbę oceny wpływu terapii skojarzonej (metoprolol + felodipina *vs.* enalapril + hydrochlorotiazyd) na parametry HRV u pacjentów z niekontrolowanym w monoterapii (metoprolol *vs.* enalapril) nadciśnieniem tętniczym. W obu grupach po zintensyfikowaniu leczenia osiągnięto poprawę wskaźników HRV, w tym — podwyższenie zmienności całkowitej [36].

Podsumowując, wiele klas leków hipotensyjnych, poza działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze wykazuje również wpływ na parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca, odzwierciedlające aktywność autonomicznego układu nerwowego. Stosowanie krótkodziałających blokerów kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropiridynowych prowadzi do niekorzystnego podwyższenia wskaźnika LF/HF, co wyraża stymulację układu współczulnego [10], jednak ich preparaty o powolnym uwalnianiu, jak również dihydropiridyny nowszej generacji są pozbawione tych niekorzystnych właściwości, a nawet powodują poprawę wskaźników HRV [10, 11, 13, 14, 16]. Niedihydropiridynowe blokery kanałów wapniowych (werapamil) wykazują korzystniejsze działanie na parametry HRV w porównaniu z pochodnymi dihydropiridynowymi [12]. Korzystny wpływ inhibitorów ACE na wskaźniki HRV w nadciśnieniu tętniczym wiąże się z ich działaniem powodującym regresję zmian narządowych, jak przerost mięśnia lewej komory [15] i przerost błony mięśniowej naczyń krwionośnych [16]. Leczenie tymi preparatami powoduje również normalizację profilu dobowego HRV

[32] oraz reaktywności układu autonomicznego w odpowiedzi na bodziec pionizacyjny [34]. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne wykazują korzystny wpływ na aktywność układu parasympatycznego, co objawia się podwyższeniem składowej HF i obniżeniem składowej LF [29, 31, 35].

Korzystny wpływ niektórych klas leków hipotensyjnych na zmienność rytmu serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym może być dodatkowym czynnikiem wyjaśniającym wpływ leczenia hipotensyjnego na zmniejszenie śmiertelności w tej grupie chorych. W konsekwencji zróżnicowany wpływ preparatów hipotensyjnych na HRV powinien być również rozpatrywany przy wyborze leczenia przeciwnadciśnieniowego.

## Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze niekorzystnie wpływa na parametry zmienności rytmu serca, co odzwierciedla upośledzenie aktywności układu autonomicznego. Wiele klas leków hipotensyjnych poza działaniem obniżającym ciśnienie tętnicze wykazuje również wpływ na parametry analizy częstotliwościowej zmienności rytmu serca. Stosowanie krótkodziałających blokerów kanałów wapniowych z grupy pochodnych dihydropiridynowych prowadzi do niekorzystnego podwyższenia wskaźnika równowagi współczulno-przywspółczulnej (LF/HF), co wyraża stymulację układu współczulnego, jednak ich preparaty o powolnym uwalnianiu, jak też dihydropiridyny nowszej generacji, są pozbawione tych niekorzystnych właściwości, a nawet powodują poprawę wskaźników zmienności rytmu serca. Korzystny wpływ inhibitorów konwertazy angiotensyny na wskaźniki zmienności rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym wiąże się z ich działaniem powodującym regresję zmian narządowych, jak przerost mięśnia lewej komory serca i przebudowa naczyń krwionośnych. Leczenie tymi preparatami powoduje również normalizację profilu dobowego zmienności rytmu serca oraz reaktywności układu autonomicznego w odpowiedzi na bodziec pionizacyjny. Leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne wykazują korzystny wpływ na aktywność układu parasympatycznego, co objawia się podwyższeniem składowej o wysokiej częstotliwości (HF) i obniżeniem składowej o niskiej częstotliwości (LF).

Zróżnicowany wpływ preparatów hipotensyjnych na zmienność rytmu serca powinien być również rozpatrywany przy wyborze leczenia przeciwnadciśnieniowego.

**słowa kluczowe:** zmienność rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, leczenie hipotensyjne

*Nadciśnienie Tętnicze 2003, tom 7, nr 1, strony 51–57.*

## Piśmiennictwo

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
2. Pomeranz B., Macaulay R.J., Caudill M.A., Kutz I., Adam D., Gordon D. i wsp. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 248: H151–H153.
3. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. I. Wprowadzenie. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 194–199.
4. Kienle M.G., Fergusson D.W., Birkett C.L., Myers G.A., Berg W.J., Mariano D.J. Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 761–767.
5. Huikuri H.V., Valkama J.O., Airaksinen J., Seppänen T., Kessler K.M., Takkunen J.T. i wsp. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1220–1228.
6. Bigger J.T. Jr., Fleiss J.L., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., Kleiger R.E., Rottman J.N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–171.
7. Piotrowicz R., Stolarz K. Zmienność rytmu serca w nadciśnieniu tętniczym. II. Zmienność rytmu serca i jej profil dobowy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 1999; 3: 257–264.
8. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M. i wsp. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J. Hypertens.* 1988; 6: 711–717.
9. Mancia G., Ferrari A., Pomidossi G., Parati G., Bertinieri G., Grassi G. i wsp. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure variability in untreated hypertension and during antihypertensive treatment by once-a-day nadolol. *Am. Heart J.* 1984; 108: 1078–1083.
10. Hamada T., Watanabe M., Kaneda T., Ohtahara A., Kinugawa T., Hisatome I. i wsp. Evaluation of changes in sympathetic nerve activity and heart rate in essential hypertensive patients induced by amlodipine and nifedipine. *J. Hypertens.* 1998; 16: 111–118.
11. Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y., Matsuo H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25: 572–576.
12. Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K., Castellano M., Hausberg M., Fallon M. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE Study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1083–1089.
13. Siché J.P., Baguet J.P., Fagret D., Trémeil F., de Gaude maris R., Mallion J.-M. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 424–428.
14. Lucini D., Strappazzon P., Colombo F., Malliani A., Pagani M. Maintained autonomic responses to moderate exercise in hypertensive patients treated with lacidipine. *J. Hypertens.* 1997; 15: 1751–1754.
15. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F., Bianchi V., Valva G., Apicella C. i wsp. Effect of 1 year of lisinopril treatment on

cardiac autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 27: 330–338.

16. Tomiyama H., Kimura Y., Sakuma Y., Shiojima K., Yamamoto A., Saito I. i wsp. Effects of an ACE inhibitor and calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 682–689.

17. Manolis A.J., Beldekos D., Handanis S., Haralabidis G., Hatzissavas J., Foussas S. i wsp. Comparison of spirapril, isradipine, or combination in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Effects on LVH regression and arrhythmogenic propensity. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 640–648.

18. Pagani M., Pizzinelli P., Mariani P., Lucini D., di Michele R., Malliani A. Effects of chronic cilazapril treatment on cardiovascular control: a spectral analytical approach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19 (supl. 6): S110–S116.

19. De Champlain J., Yacine A., Le Blanc R., Bouvier M., Lebeau R., Nadeau R. Effects of trandolapril on the sympathetic tone and reactivity in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1994; 73: 18C–25C.

20. Veerman D.P., Douma C.E., Jacobs M.C., Thien T., Van Montfrans G.A. Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 41: 49–56.

21. Guasti L., Petrozzino M.R., Mainardi L.T., Grimoldi P., Zanolta D., Garganico D. i wsp. Autonomic function and baroreflex sensitivity during angiotensin-converting enzyme inhibition or angiotensin II AT-1 receptor blockade in essential hypertensive patients. *Acta Cardiol.* 2001; 56: 289–295.

22. Binkley P.F., Haas G.J., Starling R.C., Nunziata E., Hatton P.A., Leier C.V. i wsp. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 655–661.

23. Osterziel K.J., Dietz R., Schmid W., Mikulaschek K., Manthey J., Kubler W. ACE inhibition improves vagal reactivity in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 1990; 120: 1120–1129.

24. Vogt A., Unterberg C., Kreuzer H. Acute effects of the new angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on hemodynamics and carotid sinus baroreflex activity in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 149D–154D.

25. Lurje L., Wennerblom B., Tygesen H., Karlsson T., Hjalmarson A. Heart rate variability after acute myocardial infarction in patients treated with atenolol and metoprolol. *Int. J. Cardiol.* 1997; 60: 157–164.

26. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Boudoulas H. Effect of quinapril or metoprolol on circadian sympathetic and parasympathetic modulation after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 1164–1169.

27. Malfatto G., Facchini M., Sala L., Branzi G., Bragato R., Leonetti G. Effects of cardiac rehabilitation and beta-blocker therapy on heart rate variability after first acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1998; 81: 834–840.

28. Kardos A., Long V., Bryant J., Singh J., Sleight P., Casadei B. Lipophilic versus hydrophilic beta(1) blockers and the cardiac sympatho-vagal balance during stress and daily activity in patients after acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 79: 153–160.

29. Vesalainen R.K., Kantola I.M., Airaksinen K.E.J., Tahvanainen K.U.O., Kaila T.J. Vagal cardiac activity in essential hypertension: the effects of metoprolol and ramipril. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 649–658.

30. Korner P.I. Integrative neural cardiovascular control. *Physiol. Rev.* 1971; 51: 312–367.

31. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R., Cerutti S., Lombardi F., Pagani M. i wsp. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J. Hypertens.* 1988; 6: 711–717.

32. Rizzoni D., Muiesan M.L., Zulli R., Castellano M., Bettini G., Porteri E., Agabiti-Rosei E. Effect of antihypertensive treatment on daytime and nighttime power spectral analysis of heart rate. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 204–208.

33. Kolasieńska-Kloch W., Pitala A., Szumańska M., Thor P. Profil dobowy zmienności rytmu serca u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. *Przegl. Lek.* 2000; 57: 15–18.

34. Okabayashi J., Matsubayashi K., Doi Y., Sato T., Ozawa T. Effects of nifedipine and enalapril on cardiac autonomic nervous function during the tilt test in elderly patients with hypertension. *Hypertens. Res.* 1997; 20: 1–6.

35. Salo T.M., Kantola I., Voipio-Pulkki L.-M., Pelttari L., Viikari J.S.A. The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients — assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 55: 191–198.

36. Ylitalo A., Airaksinen K.E., Sellin L., Huikuri H.V. Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 885–889.